



Angst i gener og for gener

REDAKSJONELT

LUND A

Nye funn antyder genetisk substrat for angst

Psykiatrien er nå definitivt inne i en biologisk periode, og har vært det en tid. Dette har ført til at kunnskapen om biologiske forhold ved hjernens normale og sykelige funksjon er blitt omfattende. Faren er at denne kunnskapen ikke integreres med det vi vet om psykososiale forhold og disses betydning for våre følelser. All atferd har et biologisk substrat - det vil si at våre følelser, handlinger, opplevelser og tanker har et elektrokjemisk korrelat. Dette er i de senere år i økende grad vist ved funksjonelle undersøkelser av hjernen hos mennesker, f.eks. ved positronemisjonstomografiske (PET) studier eller funksjonell magnetisk resonanstomografi (MR). I slike studier finner man endrede aktivitetsmønstre i ulike deler av hjernen ved f.eks. den vanlige tristheten (tenk på noe trist) og de alvorlige depresjonene (sykdommene). Likeledes er ulike deler av hjernen mer spesifikt aktivert ved glede! Ved vanlig testing av kognitive funksjoner (nevropsykologisk testing) finner man tydelige endringer ved en del psykiske lidelser, f.eks. schizofreni og tilbakevendende depresjon. Disse endringene er gjerne lokalisert til fremre deler av hjernen, frontal cortex. Dette betyr ikke at utelukkende biologiske modeller og terapi er effektivt ved psykiske lidelser, men at også samtalerapi og samvær endrer hjernen biologisk. Enkelte føler seg gjerne låst når "alt blir biologi", og taper oversikten. Alt er forutbestemt - det er det samme hva vi gjør, genene bestemmer alt. Lesing av filosofen Baruch de Spinoza (1632-77), som Arne Næss har skrevet en enkel fremstilling om, kan hjelpe (1)!

Genene våre kan ha stor betydning med henblikk på sårbarhet for psykiske lidelser. De ulike psykiatriske sykdommene har varierende arvelighet. Manisk-depressiv lidelse har størst genetisk komponent: Man regner med at risikoen for denne sykdommen er økt 20 ganger hvis en førstegrads slektning har denne lidelsen (2). For angstlidelser har man vanligvis ikke regnet den genetiske komponenten som sterk. Det er imidlertid slik at benzodiazepiner, de sterkeste angstdempende midlene vi har, virker ved å øke aktiviteten i GABA-systemet i hjernen. GABA er en inhibitorisk hovedtransmitter. Benzodiazepiner (og barbiturater og meprobamat) binder seg til α -subenheten av $GABA_A$ -reseptoren. Denne økningen i GABA-effekt gir anxiolyse (angstdempning), men også sedative effekter og tilvenningsfare.

I septembernummeret av *Nature Neuroscience* beskriver Crestani og medarbeidere "skapelsen" av en musestamme som er heterozygot for $GABA_A$ -reseptor $\alpha 2$ -subenheten (3). Disse musene har redusert benzodiazepinbinding, som indikerer et redusert antall α -subenheter. Det oppsiktsvekkende er at disse musene oppfører seg på samme måte som engstelige mennesker. De unngår nye omgivelser og tolker ofte omverdenen som truende.

Kan dette være spiren til en første genetisk modell for emosjonelle forstyrrelser hos mennesker?

Tror vi at dette er en rimelig modell for angst hos mennesker, og kan det være slik at gener for denne g-subenheten kan styre angstnivå og angstlidelser hos mennesker? Gruppen med g-subenheteterogene mus hadde en kraftig reduksjon i benzodiazepinbinding i spesifikke områder i hjernen: hippocampus, cingulum og prefrontal cortex, men lettere reduksjon i andre områder. De nevnte områdene er utvilsomt involvert i menneskers følelser og sosiale liv. Forfatterne diskuterer om funnene, som i stor grad relateres til hippocampale og frontale områder, kun forklarer kognitive aspekter ved angst, og ikke de mer autonome aspektene, i og med at amygdala kun hadde beskjedne endringer.

Crestani og medarbeidere refererer til sine mus som interessante modeller for angstlidelser. Det kan således være fritt frem om ikke så lenge for mulig genetisk screening med henblikk på sårbarhet for angstlidelser. Dette ønsker vi vel ikke. Kay Jamison, den ledende biologiske psykologen, som selv har en manisk-depressiv lidelse, beskriver i sin selvbiografi *Mitt urolige sinn* at hun hos allmennlege på det sterkeste ble frarådet å få barn på grunn av den betydelige risikoen for at barnet skulle få en manisk-depressiv sinnslidelse. Hun reagerte med sinne og skuffelse (4).

En artikkel i *Nature Medicine* som kommenterer arbeidet til Crestani og medarbeidere (5), drøfter ulike biologiske substrater for angst på en reduksjonistisk måte: Angsten sitter i periakveduktal grå masse, amygdala, septo-hippokampalt system osv. Tanker omkring samvirke mellom ulike hjerneavsnitt og høyde for kompleksiteten i systemene er nærmest fraværende. Likeledes mangler den vanlige (og gode) modellen for sykdommer og plager som innebærer stress - sårbarhetsaspektet, der stress kan være de ytre psykososiale forhold og sårbarheten det biologiske grunnlag, f.eks. endrede GABA-reseptorer.

Det er neppe grunnlag for stor skepsis når det gjelder de nye funnene. Denne typen basalforskning er viktig for forståelse av hjernens funksjon, samt mulig betydning for behandling. Imidlertid er kliniske implikasjoner i forhold til angstplager både langt borte og vage. Dessuten er muligheter for genetisk screening med henblikk på psykiske sykdommer og plager kanskje etisk enda mer problematisk enn screening for somatiske sykdommer.

Arne Næss (1) siterer Baruch de Spinoza slik om sjel og legeme: "Når man tror at de influerer på hverandre, kommer det blant annet av at noen legemlige tilstander er lett tilgjengelige for vår observasjon, for eksempel de som foreligger i et eksperiment (utenfor vårt legeme!), mens andre er vanskelig tilgjengelig, for eksempel tilstanden i vår hjerne når vi tenker. På den annen side kan noen sjelelige tilstander være lette å observere, og andre vanskelige. Som årsak og virkning vil vi gjerne stille opp lett observerbare forhold, og følgelig vil vi ha en tendens til å blande sammen årsakskjeden."

Anders Lund

Anders Lund er førsteamanuensis og overlege ved Psykiatrisk institutt, Universitetet i Bergen. Hoveddelen av forskningen hans er innen biologiske forhold ved psykiske lidelser. Lund er president i Norsk Selskap for Biologisk Psykiatri og medlem i Norsk Psykiatrisk Forenings Utvalg for biologisk psykiatri.

LITTERATUR:

1. Næss A. Det frie menneske. Oslo: Kagge forlag, 1999.
2. Malt U, Årslund D, Lund A. Biologisk psykiatri. Oslo: Universitetsforlaget, 1999.
3. Crestani F, Loez M, Baer K, Essrich C, Benke D, Laurent JP et al. Decreased GABAA-receptor clustering results in enhanced anxiety and a bias for threat cues. *Nat Neurosci* 1999; 2: 833-9.
4. Jamison KR. *Mitt urolige sinn*. Oslo: Hjemmets Bokforlag, 1996.
5. McNaughton N. A gene promotes anxiety in mice - and also in scientists. *Nat Med* 1999; 5: 1131-2.

Publisert: 17. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI:
© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no